

Stereotaktilise kiiritusravi rakendamine oligometastaatilise kasvaja korral

Irina Kerna¹, Darja Altuhhova¹

Varem on metastaatilise kasvaja ravi keskmes olnud palliatiivne süsteemne ravi. Viimasel ajal osutatakse üha rohkem tähelepanu oligometastaatilisele haigusele, mida peetakse potentsiaalselt ravitavaks, kui lähtuda väljapakutud hüpoteesist, et vähi metastaseerumist võiks peatada varajases etapis siirdeid külvavate kloonide (oligometastaaside) hävitamisega. Tõeliseks oligometastaatiliseks haiguseks peetakse seisundit, mille korral esineb maksimaalselt kuni 5 metastaatilist kollet tuvastatud primaarse kasvaja puhul. Tänapäeval kasutatakse üksikute metastaaside eemaldamiseks kõige sagedamini kirurgilist resektsiooni. Samas on kirurgilise ravi võimalused piiratud enam kui poolel patsientidest sõltuvalt haige üldseisundist ja kaasnevatest haigustest, metastaaside iseloomust ning asukohast. Üha populaarsemaks ja efektiivsemaks alternatiiviks oligometastaatilise haiguse ravis on muutunud stereotaktiline erinevate kehapiirkondade kiiritusravi (ingl *stereotactic body radiotherapy* – SBRT või ingl *stereotactic ablative radiation therapy* – SABR). SBRT ja/või SABR on täppiskiiritusravi (TKR) viisid, mille puhul kasutatakse ühe fraktsiooni kohta suurt kiirgusdoosi, fookustades selle täpselt tuumorisse ning säästes maksimaalselt ümbritsevaid kudesid.

Ülevaates on tutvustatud TKRi võimalusi erinevate kasvajate algkollete ja lokaliseerimise oligometastaaside puhul.

Tänapäeval peetakse oligometastaatilist kasvajat potentsiaalselt ravitavaks. Kuigi puudub klassikaline oligometastaatilise haiguse definitsioon, peetakse üldjuhul oligometastaatiliseks seisundit, kus esineb kuni 5 metastaatilist kollet varem tuvastatud esmase kasvaja korral (1).

Oligometastaatilise haiguse kontseptsiooni pakkusid Hellman ja Weichselbaum välja juba 1995. aastal (2). Autorid oletasid, et osal vähipatsientidel eksisteerib transitoorne vahelüli lokaalse ja generaliseerunud haiguse vahel. Mitmed laialdased uuringud, nagu uuema põlvkonna sekveneerimised, kogu genoomi ühenukleotiidsete polümorfismide uuringud ja tuumori geeni koopiade arvu analüüsid näitavad, et metastaseerumine tekib konkreetse klooni ekspansiooni kaudu somaatiliste ja/või pärilike mutatsioonide kumuleerumisel (3). Nende kloonide tabamine ja kollete hävitamine võimaldab saavutada potentsiaalse kontrolli kasvaja üle.

Tõelist oligometastaatilist haigust iseloomustab pikk latentne aeg metastaaside tekkeks pärast algkolde eemaldamist ning kiire metastaasi kasv (3). Tõelise oligome-

tastaatilise haiguse diagnoosimine oli varem sageli raskendatud ning enamik avaldatud uuringuid pärineb ajast, mil nüüdisaegsed diagnostilised kuvamismeetodid, nagu PET-KT (positronemissioontomograafia-kompuutertomograafia), ei olnud kättesaadavad. Seega oli paljude (agressiivselt) ravitud patsientide kasvaja levik aladiagnostitud, mistõttu ei olnud ravi tõhus ning haigus progresseerus. On alust arvata, et tõelise oligometastaatilise haiguse ravi efektiivsus on tänapäeval alahinnatud.

Oligometastaaside lokaalset ravi on laialdaselt uuritud ning erineva eduga on katsetatud mitmeid ravimeetodeid. Tänapäeval on standardiks metastaaside kirurgiline eemaldamine, kuid rangete selekteerimiskriteeriumite tõttu ei sobi paljud patsiendid operatiivseks raviks. Üha enam kasutatud alternatiiviks on stereotaktiline kiiritusravi, mis on peatselt kättesaadav ka Eestis.

TÄPPISKIIRITUSRABI

Stereotaktiline kiiritusravi (ingl *stereotactic body radiation therapy* (SBRT) või ingl *stereotactic ablation therapy* (SABR))

Eesti Arst 2017; 96(3):137–143
Saabunud toimetusse: 19.08.2016
Avaldamiseks vastu võetud: 19.02.2017
Avaldatud internetis: 27.03.2017

¹ Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloogia-hematoloogia kliiniku kiiritusravi keskus

Kirjavahetajaautor:
Irina Kerna
irina.kerna@ut.ee

Võtmesõnad:
stereotaktiline kiiritusravi, oligometastaasid, aju stereotaktiline radiokirurgia

ehk täppskiiritusravi (TKR) on ülitäpne kiiritusravi viis, mis võimaldab kasutada suuremat kiirgusdoosi ühe fraktsiooni kohta (kuni 6–30 Gy). Selle raviviisi korral fookustatakse kiirgus täpselt sihtmärgile (tuumorile) ning säästetakse nii maksimaalselt ümbritsevaid kudesid (4, vt joonis 1). Kasutatakse erinevad TKRi skeeme ühest fraktsioonist kuni mitme fraktsiooni (enam levinud skeem on 1–5 fraktsiooni) (4). SBRT terminit kasutatakse ainult ajuvälise kiiritusravi korral. Peaaju tuumorite ja metastaaside stereotaktilist ravi nimetatakse aju radiokirurgiaks (ingl *stereotactic radiosurgery* (SRS)). Nagu konventsionaalsele kiiritusravile on ka TKRile omane otsene ja kaudne tsütotoksiline toime (DNA ahelate kahjustuse kaudu). Viimasel ajal on aga kindlaks tehtud, et TKRi suur efektiivsus ei ole seletatav ainult kiirguse eespool nimetatud toimega. On tõendeid, et TKRi toimemehhanismiks on kasvajat toitvate veresoonte kahjustamine, mis kaudselt soodustab kasvajarakkude surma (4, 5). Lisaks sellele leidub üha rohkem viiteid, et TKRi efektiivsus on osaliselt seletatav immuunvastuse stimuleerimisega (5, 6, 7). Nimelt vallandab kasvajaraku surm

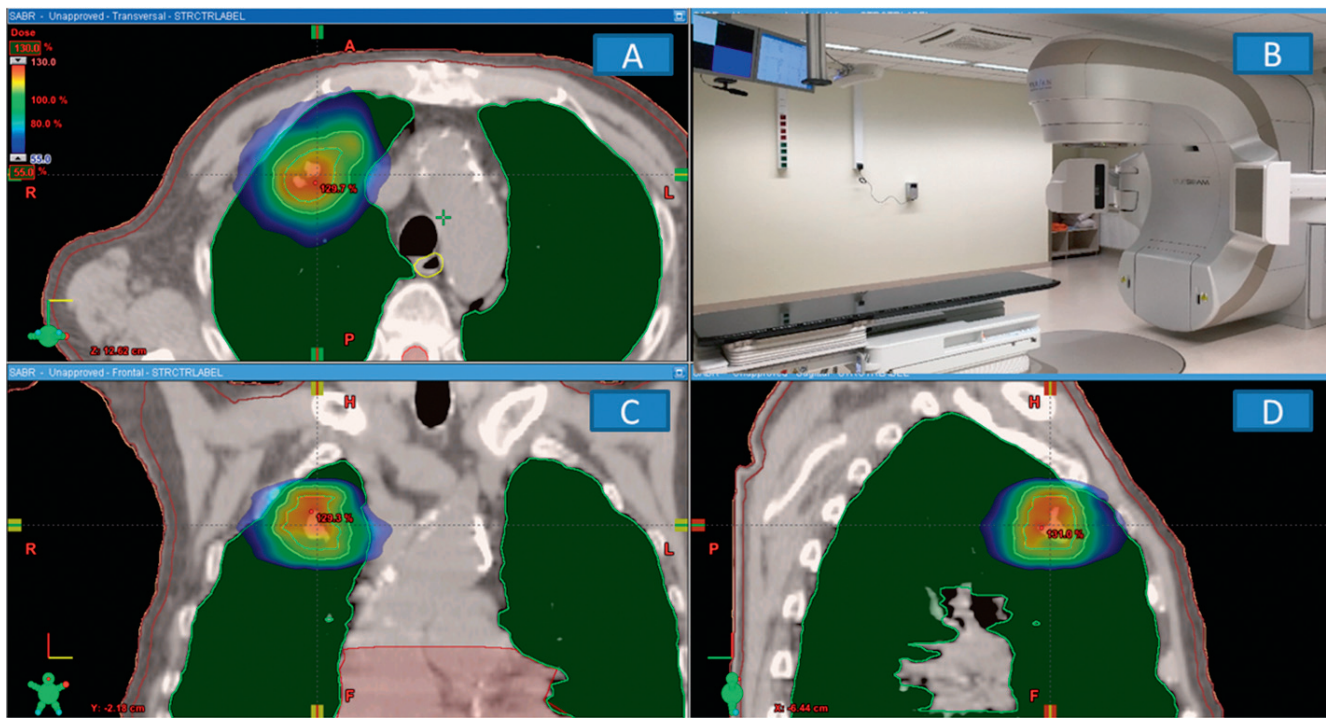
kasvaja antigeenide ulatusliku vabastamise, võimendades ja soodustades kasvajaspetsiifilist immuunvastust, mis võib viia kasvajarakkude proliferatsiooni pärssimiseni ja kasvaja retsidiivi või metastaaside tekke allasurumiseni (8).

OLIGOMETASTAATILISE HAIGUSE BIOLOOGILISED JA PROGNOSTITILISED TEGURID

Oligometastaatilise haiguse prognoosi ja ravi tõhusust mõjutavad mitmed tegurid. Nendeks on

- 1) patsiendi üldseisund,
- 2) algkolde lokalisatsioon ja histoloogiline tüüp,
- 3) metastaaside arv,
- 4) metastaaside suurus,
- 5) metastaaside tekke aeg – metastaasid, mis esinesid primaarse kolde avastamisel (sünkroonsed) või tekkisid vähemalt pool aastat hiljem algkolde diagnoosimisest (metakroonsed).

Parimaid tulemusi võiks oodata heas üldseisundis patsientidel, kui üldseisundit hinnatakse *Eastern Cooperative Oncology Group*'i (ECOG) kriteeriumide järgi 0–2, mille põhjal võib patsiendil olla kuni



Joonis 1. Täppskiiritusravi (TKR) plaan parema kopsu ülasagara perifeerse üksiku metastaasi raviks, planeeritav doos 12,5 Gy x 3 (A – aksiaalne, C – koronaarne, D – sagitaalne plaan). TKR võimaldab suurt dooside gradienti kasvajakoe ja normaalkudede (kopsud, rindeke) vahel. B. Varian TrueBeam'i lineearkiirendi TKRi rakenduse võimalusega Põhja-Eesti Regionaalhaigla kiiritusravi osakonnas.

kolm metastaasi suurusega kuni 3 cm (3). Metakroonsed metastaasid on parema prognoosiga kui sünkroonsed kolded (9, 10).

Maksa oligometastaaside täppiskiiritusravi

Maksametastaaside valikraviks on kirurgiline resektsioon. Kolorektaalvähi maksametastaaside ravivalikuks on keemiaravi ja kirurgilise ravi kombinatsioon, mille rakendamise korral ulatub 5 aasta elulemus 25–50%-ni (11). Avaldatud andmete kohaselt on ainult 20% maksametastaasidest kirurgiliselt eemaldatavad (12). Ülejäänud 80%-l juhtudest on resektsioon vastunäidustatud kahjustatud maksafunktsiooni, metastaaside difuusse iseloomu või patsiendi kaasuvate haiguste tõttu (13).

Ajalooliselt on kiiritusravi osa maksa metastaaside käsitlemisel olnud minimaalne. Selle põhjuseks on maksakoe vähene kiirgustaluvus ja kiirgusest tingitud maksakahjustuse (ingl *radiation induced liver disease* (RILD)) teke. RILD risk on proportsionaalne maksakoest saadud keskmise kiirgusdoosiga (14). TKRi tehnika, mis annab võimaluse vähendada doosi ümbritsevates tervetes kudedes, on ohutum võrreldes konventsionaalse kiiritusraviga (15).

Viimastel aastatel on viies retrospektiivses ja seitsmes prospektiivses uuringus analüüsitud TKRi efektiivsust maksametastaaside raviks (15). Prospektiivsetesse uuringutesse olid enamasti kaasatud patsiendid algkoldega rinnanäärmes, jämesooles/pärasooles või kopsudes (16–22, vt tabel 1). Uuringutesse kaasatud patsientidel oli maksimaalselt 5 metastaatilist kollet ning kollete maksimaalne läbimõõt

ei ületanud 6 cm. Kronoloogiline vanus ei mänginud patsientide väljavalimisel olulist rolli, samas olid kõik ravitud patsiendid heas üldseisundis (ECOG 0–1, Karnofsky skaala skoor üle 70), piisava kahjustamata maksakoe mahu ja funktsiooniga ning stabiilse ekstrahepaatilise haigusega.

Ordineeritud kiirgusdoosid on toodud tabelis 1. Enam kasutatud doosid jäid vahemikku 30–60 Gy, suurimaks doosiks oli 75 Gy, mida kasutati kolme fraktsiooni korral (21). Enamikus uuringutes oli toksilisus vähene (maksapuudulikkuse tekkerisk alla 10%) ja RILD üldine esinemissagedusega alla 1% (19).

Kahe aasta üldine elulemus varieerus 30–83% (mediaan 10–34 kuud) (21). Kahe aasta lokaalse kontrolli määr ulatus üle 80% ning oli suurem uuringutes, kus rakendati suuremat kiirgusdoosi (23).

Lähtudes avaldatud uuringutest, võiksid parimateks kandidaatideks maksa oligometastaaside TKRiks olla heas üldseisundis patsiendid (ECOG 0–1, Karnofsky skaala skoor üle 70) puuduva või kontrolli all oleva ekstrahepaatilise haigusega, 3 või enama metastaatilise ≤ 3 cm suurusega koldega, mis asetsevad maksa suurtest veresoontest vähemalt 8 mm kaugusel; hea maksafunktsiooniga (Childi-Pugh' skaala alusel A, selgitus vt tabel 2) ning kahjustamata maksakoe mahuga üle 1000 cm³. Täpsemad valikukriteeriumid on toodud tabelis 3.

Tehtud uuringute alusel võib järeldada, et TKR on muutumas atraktiivseks mitteinvasiivseks, hästi talutavaks ja tõhusaks raviviisiks, mis võiks sobida maksa oligometastaasidega patsientidele, kes ei kvalifitseeru kirurgiliseks raviks ja vastavad

Tabel 1. Maksa oligometastaaside täppiskiiritusravi

Uuring	Patsientide arv	Paikne kontroll	Elulemus	Doosid
Herfarth, 2001 (16)	33	6 kuud: 75% 12 kuud: 71%	1 a: 72%	14–26 Gy x1
Mendez-Romero, 2006 (17)	14	1 a: 100% 2 a: 86%	1 a: 85% 2 a: 62%	37,5 Gy x 3
Ambrosino, 2009 (18)	27	74%	–	8,3–20 Gy x 3
Lee, 2009 (19)	140	71%	–	4,6–10 Gy x 6
Rusthoven, 2009 (20)	47	1 a: 95% 2 a: 92%	2 a: 30%	12–20 Gy x 3
Scorsetti, 2013 (21)	61	1 a: 94%	1 a: 83,5%	25 Gy x 3
Rule (22)	27	2 a: 50 Gy 89% 60 Gy 100%	–	10 Gy x 3–5 12 Gy x 5

* Näidatud ühe fraktsiooni doos koos fraktsioonide arvuga.

TKRi kriteeriumitele. Juhuslikustatud prospektiivsed uuringud selles valdkonnas aitavad täpsustada TKRi rolli maksame-tastaaside ravis.

Kopsu oligometastaaside täppiskiiritusravi

Kopsu on peamine paige soliidtuumorite metastaaside tekkeks (24). Nende metastaaside kirurgiline eemaldamine on sageli võimatu ning keemiaravi oli tänapäevani enim kasutatud ravimeetod. TKRi rolli kopsuoligometastaaside ravis ei ole tänapäeval põhjalikult uuritud. Puuduvad juhuslikustatud uuringud, kuna enamikul juhtudel otsustatakse TKRi kasuks, kui koldeid ei ole võimalik kirurgiliselt eemaldada. Valik

prospektiivseid TKRi uuringuid on esitatud tabelis 4 (25–30). Uuringutes on kasutatud erinevaid raviskeeme ning dooside järkjärgulist suurendamist (eskalatsiooni), mis varieerusid 5–26 Gy fraktsiooni kohta ning keskmiselt tehti 3 fraktsiooni. Toksilisuse profiilis registreeriti rasket sümptomaatilist fibroosi ja pneumoniiti ainult kahes analüüsis. Esmane tulemusnäitaja – paikne kontroll – oli kahe aasta möödudes 89–96%. Üldine elulemus uuringuti varieerus 39–84% (2 aasta mediaan 66,5%).

Samas peab märkima, et üldine elulemus sõltub tavaliselt haiguse loomulikust kulust, patsiendi üldseisundist ning erinevate süsteemravi võimaluste kasutamisest. Kõige väiksem kahe aasta elulemus oli 38%

Tabel 2. Childi-Pugh' kriteeriumid kroonilise maksahaiguste prognoosi hindamiseks

Kliiniline leid või analüüs	1 punkt	2 punkti	3 punkti
Bilirubiin seerumis, µmol/l (mg/dl)	< 34 (<2)	34–50 (2–3)	> 50 (> 3)
Albumiin seerumis, g/dl	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Protrombiiniaja (PT) pikenemine (s)	< 4,0	4,0–6,0	> 6,0
Astsiit	Puudub	Kerge	Mõõdukas kuni raske
Maksaentsefalopaatia	Puudub	I–II aste	III–IV aste
Childi-Pugh' skaala	Punktide arv		
A	5–6		
B	7–9		
C	10–15		

Tabel 3. Maksametastaaside täppiskiiritusravi selektsiooni kriteeriumid (15)

	Sobib	Küsitav	Ei sobi
Kollete arv	< 3	4	> 4
Kollete suurus (cm)	1–3	> 3 < 6	> 6
Maksa funktsioon Childi-Pugh' skaala alusel	A	B	C
Kahjustamata maksakoe maht (cm ³)	> 1000	< 1000 ≥ 700	< 700

Tabel 4. Kopsu oligometastaaside kiiritusravi prospektiivsed uuringud

Uuring	Patsientide arv	Paikne kontroll	Elulemus	Doosid*
Yoon, 2006 (25)	53	14 kuud: 70–100%	2 a: 51%	10–12 Gy x 3–4
Oikunieff, 2006 (26)	50	3 a: 91%	3 a: 25% 100 Gy BED juures	5 Gy x 10
Norilsha, 2008 (27)	34	2 a: 90%	2 a: 84%	12 Gy x 4–5
Brown, 2008 (28)	35	18 kuu mediaan: 71%	77%	5–15 Gy x 1–4
Rushtoven, 2009 (29)	38	2 a: 96%	2 a: 39%	20 Gy x 3
Ricardi, 2012 (30)	61	2 a: 89%	2 a: 66,5%	15 Gy x 3 26 Gy x 1

* Näidatud ühe fraktsiooni doos koos fraktsiooni arvuga.

ning selle tulemuse võis põhjustada selliste patsientide suur osakaal (82%), kellel esines üks või rohkem ebasoodsat prognostilist tegurit (3 või enam kopsukollet, ekstratorakaalne haigus, haigusvaba intervall vähem kui 36 kuud, eelnev metastaatilise haiguse keemiaravi) (29). Parim paikne kontroll ja üldine elulemus on saavutatavad ≥ 100 Gy rakendamisel (31). Kõige raskema kõrvaltoimena registreeriti kiiritusravijärgne pneumoniit.

Headeks prognostilisteks teguriteks peetakse

- 1) metastaatiliste kollete arvu ≤ 3 ,
- 2) väikeseid koldeid ($< 2,5$ cm),
- 3) ekstratorakaalsete metastaaside puudumist,
- 4) pikka haigusvaba elulemust (> 3 aasta) ning
- 5) rinnavähist lähtunud metastaase (24).

Üksikutes avaldatud analüüsid on võrreldud kopsu oligometastaaside ravis TKRi kirurgilise raviga. Widderi jt (32) uuringus pakuti kopsu oligometastaasidega heas üldseisundis patsientidele esmase ravi viisina kirurgilist resektsiooni. Ülejäänutele, kelle haigus või üldseisund ei võimaldanud operatsiooni, pakuti TKRi. Patsiendid olid TKRi rühmas eakamad, lühema metastaasivaba elulemusega ning kehvema prognoosiga (32). Vaatamata sellele olid tulemused TKRi rühmas ja operatsioonirühmas sarnased.

Kuigi tänapäeval puuduvad juhuslikustatud võrdlusuuringud kopsu oligometastaaside kirurgilise ravi ja TKRi tõhususe kohta, lubavad olemasolevate uuringute tulemused arvata, et TKR võiks saada mitteinvasiivseks alternatiiviks kopsu oligometastaaside ravis.

Peaju oligometastaaside radiokirurgia

Ajalooliselt on peaju oligometastaasidega patsientide ravis kasutatud kogu peaju kiiritusravi (ingl *whole brain radiotherapy* (WBRT)), mille tänapäeval on asendanud stereotaktiline radiokirurgia (33). Mitmete erineva ülesehitusega juhuslikustatud uuringutega on üritatud selgitada, kas nende kahe ravimeetodi kombinatsioon annab parema üldise elulemuse ning paikse kontrolli. Kahes juhuslikustatud uuringus võrreldi patsiente, kellel oli tehtud ainult WBRT, patsientidega, keda olid ravitud SRSi ja WBRT kombinatsiooniga (34, 35). Üldine elulemus oli mõlemas rühmas sama, paikne kontroll oli parem kombineeritud ravi (SRS

+ WBRT) rühmas. Kolmes juhuslikustatud uuringus võrreldi SRSi efektiivsust WBRT ja SRSi kombinatsiooni omaga (36, 37, 38).

Kõigis nimetatud uuringutes ei erinenud kahe rühma üldine elulemus. Samas olid paikne kontroll ning üldine peaju kontroll paremad WBRT ja SRSi kombinatsiooni rühma patsientidel. Patsientidel, kes said ainult stereotaktilist radiokirurgiat, esines statistiliselt oluliselt vähem neurokognitiivset düsfunktsiooni ning ajukoe hilistoksilisust (ajukoe hilist kiiritusravist tingitud nekroosi ja leukoentsefalopaatiat). Neurokognitiivsetest funktsioonidest kannatasid kõige rohkem õppimisvõime ning mälu. Hiljutises individuaalsete andmete metaanalüüsis leiti, et noorematel patsientidel (alla 50aastastel) pikendab elulemust ainult stereotaktilise radiokirurgia rakendamine ning WBRT lisamine selles rühmas ei anna lisaväärtust retsidiivide ärahoidmises (39). Analüüsi autorite arvates võiks SRS monoterapiana olla aju oligometastaatilise haaratuse korral selles rühmas standardne raviviis.

Luu ja lülisamba oligometastaaside täppiskiiritusravi

Luumetastaasid tekivad keskmiselt ühel kolmandikul vähihaigetest ning 70%-l nendest esinevad siirded lülisambas, kõige sagedamini rinna- ja nimmeosas (40). Konventsionaalsel kiiritusravil on ajalooline roll luu ja lülisamba metastaaside käsitlel. Hüpofraktsioneerimine ehk suurema doosi määramine vähema fraktsioonide arvuga on olnud juba aastaid kasutusel ning uuringutega on tõestatud, et pehmekeelise komponendita luukolde korral ühekordne doos 8 Gy on niisama tõhus nagu pikem raviskeem (viis korda 4 Gy valuvaigistaval eesmärgil) (41). Tulenevalt eelnevast kogemusest kohandati TKRi tehnikat kiiresti ning võeti kasutusele luu ja lülisamba oligometastaaside ravis. Praegu on korraldatud 2 prospektiivset uuringut (42, 43) ning avaldatud I-II faasi uuringute tulemused (44, 45), mis tõestavad TKRi tõhusust lülisamba metastaaside ravis. Paikne kontroll ja valu leevendamine saavutati vähemalt 80%-l juhtudest (46).

TKR on samuti üheks ravivõimaluseks eelnevalt kiiritatud kollete puhul ning sellega saavutatud valukontroll on võrdne eelnevalt mitteravitud patsientide omaga (47). Lisaks sellele on TKR tunnustatud efektiivseks ravimeetodiks ka radioresis-

tentsete tuumorite metastaaside ravis nagu heledarakuline neeruvähk ja melanoom (48). Näiteks on pikaajaline valu leevendamine saavutatud 96%-l rinnavähi ja melanoomi patsientidel, 93%-l heledarakulise vähi patsientidel ja 93%-l kopsuvähi patsientidel (49). TKRi doosid luu ja lüüsisamba metastaaside ravis varieeruvad tehtud uuringutes 6–24 Gy fraktsiooni kohta fraktsioonide arvuga ühest kuni kümneni.

Üldiselt esineb kõrvaltoimeid lüüsisamba TKRi järel harva. Tõsisteks, kuid suhteliselt harva kirjeldatud kõrvaltoimeteks peetakse müelopaatiat ja närvijuurte kahjustust. Lülide kompressioonmurde esineb sagedamini, kuid nende tekkele avaldavad oma mõju nii lüüsisamba üldine seisund (näiteks osteoporoos) kui ka kasvajaalase haiguse loomulik kulgu.

TKRi kasutamist uuriti hiljutises II faasi mitmekeskuselises uuringus (50). TKRi täpsus oli vastavuses ettenähtud protokolliga 95%-l juhtudest, sihtmärgi kattuvus 100%-l ning seljaaju kaitsmine võimalikest kiiritusravist tingitud kõrvaltoimete eest 97%-l juhtudest. Lähtudes selles uuringus näidatud headest tulemustest, on käivitatud III faasi juhuslikustatud uuring (50), mille ülesanne on võrrelda TKRi ja konventsionaalse RT efektiivsust kliinilises praktikas.

Seega on TKR paljulubav tehnika luude ja lüüsisamba oligometastaaside ravis, selle kliinilist potentsiaali selgitatakse juhuslikustatud uuringutes. TKR võib saada tavapraktikaks pikaajase elulemuse prognoosiga patsientidel ning korduvat kiiritusravi vajavatel patsientidel.

KOKKUVÕTE

Osa avaldatud uuringuid toetab hüpoteesi, et vähi metastaseerumist on võimalik peatada haiguse varajases etapis siirdeid külvavate kloonide (oligometastaaside) hävitamisega. Sellega õigustatakse oligometastaaside agressiivset lokaalset ravi selleks sobilikel patsientidel. Mitmed mittejhuslikustatud uuringud näitavad, et TKR on oligometastaatilise haiguse puhul ohutu ja tõhus raviviis, tagades keskmise paikse kontrolli kuni 80%-l juhtudest ning 2–5 aasta pikkuse haigusvaba elulemuse kuni 20%-l patsientidest (3).

TKRi kõrvaltoimed on enamikul juhtudel mõõdukad ja aktsepteeritavad. Äärmiselt oluline on täpsustada selle raviviisi näidus-

tused ja patsientide valikukriteeriumid. Juhuslikustatud uuringute tegemine aitab selgitada TKRi lõplikku rolli mitmete paikmete oligometastaaside ravis ning pole välistatud, et tulevikus TKRi kasutamise näidustused laienevad.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

The role of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy in treatment of oligometastatic disease

Irina Kerna¹, Darja Altuhhova¹

The concept of metastatic disease has evolved and therapeutic approaches have changed. The concept of oligometastatic disorder emerged over the past decade with the intention to develop curable treatment. Oligometastatic disease represents a condition between absence of metastases and widespread dissemination with a maximum of five metastatic sites. The most commonly used therapeutic approach for treatment of oligometastases is surgery. However, in colorectal cancer only 20% of patients with liver oligometastases are eligible for surgery. In recent years stereotactic body radiation therapy (SBRT) or stereotactic ablative radiation therapy (SABR) has been used for many primary and secondary tumours, including oligometastases, with promising results. Many retro- and prospective studies have demonstrated efficacy in terms of tumour control and, in a limited subset of patients, also survival (lung, liver, bone, lumbal and brain oligometastases). The adverse effects of SBRT/SABR are acceptable, being in most cases mild or moderate. Local control in most studies varies between 70-95% depending on the tumour site. SBRT/SABR has changed the role of radiation therapy for metastatic disease, which has evolved from palliation of symptoms to a potentially curative intent. Since there are no randomised controlled trials directly comparing SBRT/SABR with surgery, the role of SBRT/SABR is not finally defined. Randomised studies are required to confirm clinical evidence and long term results.

¹ Radiotherapy Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Irina Kerna irina.kerna@ut.ee

Keywords: stereotactic body radiation therapy, oligometastases, radiosurgery

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Kaneda H, Saito Y. Oligometastases: Defined by prognosis and evaluated by cure. *Cancer Treatment Communications* 2015;3:1–6.
2. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13:8–10.
3. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14:e28–37.
4. Benedict SH, Followill D, Galvin JM, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAMP Task Group 101. *Med Phys* 2010;37:4078–101.
5. Park HJ, Griffin RJ, Hui S, et al. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). *Radiat Res* 2012;177:311–27.
6. Song CW, Lee YJ, Griffin RJ, et al. Indirect tumor cell death after high-dose hypofractionated irradiation: implications for stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:166–72.
7. Sperduto PW, Song CW, Kirkpatrick JP, Glatstein E. A hypothesis: indirect cell death in the radiosurgery era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:11–3.
8. Kim MS, Kim W, Park IH, et al. Radiobiological mechanisms of stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. *Radiat Oncol J* 2015;33:265–75.
9. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data meta-analysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014;15:346–55.
10. Fode MM, Hoyer M. Survival and prognostic factors in 321 patients treated with stereotactic body radiotherapy for oligo-metastases. *Radiother Oncol* 2015;114:155–60.
11. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008;247:125–35.
12. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311–9.
13. Wei AC, Greig PD, Grant D, et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006;13:668–76.
14. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, et al. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:810–21. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1422.
15. Scorsetti M, Clerici E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol* 2014;5:190–7.
16. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumours: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2001;19:164–70.
17. Mendez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: a single in-stitution phase I-II study. *Acta Oncol* 2006;45:831–7.
18. Ambrosino G, Polistina F, Costantin G, et al. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. *Anticancer Res* 2009;29:3381–4.
19. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1585–91.
20. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenas H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1572–8.
21. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:336–42.
22. Rule W, Timmerman R, Tong L, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1081–7.
23. Vautravers-Dewas C, Dewas S, Bonodeau F, et al. Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose response relationship? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e39–47.
24. Navarria P, De Rose F, Ascolese AM. SBRT for lung oligometastases: Who is the perfect candidate? *Rep Pract Oncol Radiother* 2015;20:446–53.
25. Yoon SM, Choi EK, Lee SW, et al. Clinical results of stereotactic body frame based fractionated radiation therapy for primary or metastatic thoracic tumours. *Acta Oncol* 2006;45:1108–14.
26. Okunieff P, Petersen AL, Philip A, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol* 2006;45:808–17.
27. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:398–403.
28. Brown WT, Wu X, Fowler JF, et al. Lung metastases treated by CyberKnife image-guided robotic stereotactic radiosurgery at 41 months. *South Med J* 2008;101:376–82.
29. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1579–84.
30. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer* 2012;75:77–81.
31. Badakhshi H, Grün A, Stromberger C, et al. Oligometastases: the new paradigm and options for radiotherapy. A critical review. *Strahlenther Onkol* 2013;189:357–62.
32. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, et al. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol* 2013;107:409–13.
33. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012;2:210–25.
34. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363:1665–72.
35. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:427–34.
36. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483–91.
37. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1037–44.
38. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2010;29:134–41.
39. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:710–7.
40. van Oorschoot B, Rades D, Schulze W, et al. Palliative radiotherapy—new approaches. *Semin Oncol* 2011;38:443–9.
41. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:594–605.
42. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:484–90.
43. Gagnon GJ, Nasr NM, Liao JJ, et al. Treatment of spinal tumors using cyberknife fractionated stereotactic radiosurgery: pain and quality-of-life assessment after treatment in 200 patients. *Neurosurgery* 2009;64:297–306; discussion 306–9.
44. Chang EL, Shiu AS, Mendel E, et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine* 2007;7:151–60.
45. Klish DS, Grossman P, Allen PK, et al. Irradiation of spinal metastases: should we continue to include one uninvolved vertebral body above and below in the radiation field? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1495–9.
46. Alongi F, De Bari B, Scorsetti M. Could single-high-dose radiotherapy be considered the new frontier of stereotactic ablative radiation therapy? *Tumori* 2014;100:e92–3.
47. Gagnon GJ, Henderson FC, Gehan EA, et al. Cyberknife radiosurgery for breast cancer spine metastases: a matched-pair analysis. *Cancer* 2007;110:1796–802.
48. De Bari B, Alongi F, Mortellaro G, et al. Spinal metastases: Is stereotactic body radiation therapy supported by evidences? *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;98:147–58.
49. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C. CyberKnife radiosurgery for spinal neoplasms. *Prog Neurol Surg* 2007;20:340–58.
50. Ryu S, Pugh SL, Gerszten PC, et al. RTOG 0631 phase 2/3 study of image guided stereotactic radiosurgery for localized (1-3) spine metastases: phase 2 results. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:76–81.